

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1941

No

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean GOLDSTEIN

Né le 27 Mars 1908 à Vaslui (Roumanie)

Contribution à l'étude du Syndrome de Waterhouse-Friderichsen

Président : TANON, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1941

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1941

No

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean GOLDSTEIN

Né le 27 Mars 1908 à Vaslui (Roumanie)

Contribution à l'étude du Syndrome de Waterhouse-Friderichsen

Président : TANON, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1941

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLER RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
MELINE Pathologie chirurgicale.	GIROUD Histologie.
MARIETY Pathologie médicale.	HAGUENAU ... Pathologie médicale.
MERNARD Etienne. Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
MESANÇON (Justin). Hydrologie.	JOANNON Hygiène.
MONNET Bactériologie.	LACOMME Obstétrique.
MOULANGER .. Chimie.	LANTUEJOUL.. Obstétrique.
MOULIN Pathologie médicale.	LAVIER Parasitologie.
MROUET Pathologie médicale.	LELONG Pathologie médicale.
MULLIARD Histologie.	LEMAIRE Pathologie expérimentale.
MACHERA Pathologie médicale.	LENEGRE Pathologie médicale.
MORDIER Anatomie.	M ^{me} J. LEVY... Pharmacologie.
MOSTE Pathologie médicale.	MARCHAL Pathologie médicale.
MOUVELAIRE (Roger). Urologie.	MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
MOELARUE Anatomie pathologique.	MOLLARET Pathologie médicale.
MOELAY Pathologie médicale.	MOUQUIN Pathologie médicale.
MDEGREZ (H.) .. Physique.	PATEL Pathologie chirurgicale.
MDESAILLE Médecine légale.	PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
MOIGONNET Obstétrique.	RENARD Ophtalmologie.
MOGNON Physique.	RICHET Physiologie.
MEVRE Pathologie chirurgicale.	SENEQUE Pathologie chirurgicale.
MUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.	SICARD Pathologie chirurgicale.
MALLIARDParasitologie.	SOULIE Pathologie médicale.
MARGIN Pathologie médicale.	SUREAU Obstétrique.
M ^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.	TURPIN Pathologie médicale.
ME GENNES ... Pathologie médicale.	WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
MALGLAVE Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
MUSQUET Pharmacologie.	LE LORIER ... Obstétrique.
MCHAILLEY-BERT. Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE, Parasitologie.
MGUENIOT Obstétrique.	PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
MHEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL ... Obstétrique.
MHUGNENIN ... Anatomie Pathologique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHEVALLIER..		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET..	
LAROCHE (G.)..		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 decembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*A qui je dois tout, en faible témoignage de
ma filiale reconnaissance.*

A MES SŒURS ET FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE Professeur TANON,
Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive à la
Faculté de Médecine de Paris.
Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale et à
l'Institut Supérieur d'Hygiène.
Membre de l'Académie de Médecine.
Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse. Qu'il veuille
trouver ici l'expression de notre respectueu-
se gratitude.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A Monsieur le Docteur LEJARS,
Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté de
Médecine de Paris.
In Memoriam.

A MES CHEFS ET A MES CAMARADES DU PELOTON
D'E. O. R. DE LYON-VILLEURBANNE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

L'affection désignée sous le nom de syndrome de Waterhouse-Friderichsen, ou encore de Marchand-Waterhouse, est caractérisée essentiellement par une apoplexie surrénalienne bilatérale aiguë accompagnée d'hémorragies cutanées, survenant le plus souvent chez le nourrisson ou le jeune enfant. Cette entité clinique n'a été isolée et décrite que récemment ; aussi sa très grande rareté est-elle peut-être plus apparente que réelle. Faute d'avoir été définie et étudiée, l'affection, dans certains cas non identifiés, a pu en effet être confondue avec une infection à marche suraiguë.

La rareté des cas observés n'en reste pas moins indiscutable. En outre, le caractère foudroyant et la létalité de 100 % qui sont le propre du syndrome ont dû contribuer à détourner les chercheurs d'une affection devant laquelle le clinicien paraît encore complètement désarmé.

En reprenant dans une étude d'ensemble, le syndrome de Waterhouse-Friderichsen, notre but a été double :

d'une part, à la lumière des observations indiscutables déjà publiées, nous chercherons à préciser les caractères cliniques et anatomopathologiques d'une affection qui, mieux connue, permettrait peut-être plus souvent le diagnostic intra-vitam ;

d'autre part, en confrontant les constatations faites par les différents auteurs qui se sont occupés de la question, nous chercherons si, aux perturbations physiopathologiques profondes qui accompagnent le syndrome de W. F., il n'est pas possible de trouver un palliatif momentané permettant de franchir la période si redoutable de l'insuffisance surrénalienne aiguë, et par là de donner à l'organisme les moyens de surmonter une crise jusqu'alors régulièrement mortelle.

Ainsi, une meilleure connaissance de la maladie, en permettant le diagnostic précoce, aurait-elle des chances de mettre les chercheurs sur la voie d'une thérapeutique sinon curative, au moins palliative des premiers effets de l'insuffisance surrénalienne. Le pronostic de l'affection en pourrait sans doute être éclairci.

Nous avons établi comme suit notre plan de travail : après une rapide revue des recherches qui se rattachent à la maladie de W. F., nous en étudierons l'aspect clinique et anatomo-pathologique, et nous exposerons les diverses théories étio-pathogéniques émises à son sujet. Enfin, nous rappellerons les mesures thérapeutiques proposées, et leur justification en face des manifestations de la maladie.

Ainsi espérons-nous orienter l'attention des chercheurs vers ce curieux syndrome qui constitue encore une véritable énigme étio-pathogénique, et qui, du point de vue thérapeutique, pose un problème qui n'a encore reçu aucune solution.

II. — HISTORIQUE

Si le terme de « syndrome de Waterhouse » n'a été proposé qu'en 1931, par E. THOMAS, le nom définitif ne datant que de 1933 avec E. GLANZMANN, la première allusion à cette entité clinique remonterait, selon MAGNUSSON, à 1880, avec le cas de MARCHAND, ou même à 1868 avec le travail de MATTEI sur la fréquence et la cause de la congestion et de l'hémorragie des surrénales. Selon THOMAS, le cas indiscutable le plus anciennement décrit serait celui mentionné par F. MARCHAND, en 1880, et concernant un enfant de 9 mois, mort de « akuten Morbus maculosus mit Hämorrhagie in beiden Nebennieren ». Par la suite, les observations considérées comme princeps datent de 1894 et sont dues à VOELCKER. Rappelons également les cas de BALTEN et de GARROT et DRYSDALE, publiées en 1898, ceux de TALBOT, en 1900.

C'est, à notre connaissance, E. G. LITTLE qui, le premier en 1901, rapporta avec précision une série de 5 cas de « purpura mortel associé à des hémorragies surrénales » appartenant nettement au syndrome de W. F. Il s'agissait d'enfants de 4, 13 et 15 mois, de 2 et 3 ans, 3 filles et 2 garçons. Cette même année, BLAKER et BAILLEY publient 4 cas analogues, tandis qu'en 1904, LANGMEAD décrit deux observations concernant un garçon de 2 mois et une fille de 7 mois, et qu'ANDREWES qui, dès 1898 avait

rapporté l'histoire d'une enfant de 15 mois, signale en 1906 le cas d'un homme de 53 ans.

R. WATERHOUSE, qui devait donner son nom au syndrome, décrit en 1911 un cas d'apoplexie surrénalienne chez un garçon de 8 mois, et en précise la symptomatologie et l'anatomopathologie à l'aide de 15 cas antérieurement publiés par d'autres auteurs. Le malade de MAC LOGAN et COOKE, en 1916, se rattache à la série, fort courte, des observations d'adulte.

Deux ans plus tard, en même temps que KEMPF, FRIDERICHSEN consacrait une étude à l'apoplexie surrénalienne chez les jeunes enfants. Sa description clinique et anatomopathologique de l'affection s'appuyait sur les 16 cas que cet auteur trouve à cette date dans la littérature, et auxquels il ajoute les 12 cas de LITTLE, une observation personnelle, et 2 cas relevés dans les Archives de l'Hôpital Louise à Copenhague. Cette longue étude fixe bien les limites nosologiques du syndrome auquel FRIDERICHSEN ne donne pas d'autre appellation que « apoplexie surrénalienne », mais qu'il isole de l'ensemble des hémorragies surrénaliennes de la première enfance.

Cette même année encore, paraît l'observation de BORBERG, suivie de la thèse de CLAVERIE, puis des travaux de RABINOWITZ qui donne, en 1923, deux observations. Dans son travail très détaillé sur l'étiologie des hémorragies surrénaliennes, RABINOWITZ distingue les cas dûs :

- 1° à l'asphyxie obstétricale ;
- 2° à une septicémie secondaire, par streptocoque, méningocoque ou autre agent infectieux ;
- 3° à des brûlures ;

4° à certaines infections telles que diphtérie, typhoïde, scarlatine, tétanos ;

5° à un traumatisme ;

6° à un état de diathèse hémorragique ;

7° à la leucémie.

Ses observations d'enfants de 17 et 18 mois, dans lesquelles pour la première fois le diagnostic est posé intra-vitam, lui permettent de caractériser comme suit le syndrome : « maladie aiguë, survenant chez un enfant bien portant, rapidement suivie de purpura et de collapsus, mais avec absence de signes orientant vers une infection méningococcique ».

L'année 1925 est marquée par la description désormais classique que THOMSON donne du syndrome dans son *Traité « Diseases of Children »* :

« Le type le plus intéressant (hémorragies surrénaliennes), est celui qui apparaît chez l'enfant dans la première année de la vie comme un des signes d'une maladie rapidement mortelle. Les symptômes éclatent brusquement sous forme de douleurs abdominales intenses, élévation thermique, parfois vomissements et diarrhée. Des taches disséminées peuvent apparaître à la surface du corps. Les convulsions sont fréquentes, et la mort survient dans les vingt-quatre heures ».

Puis viennent les travaux de BATTLE en 1927, avec l'observation d'un garçon de 10 mois, et de GOLDZIEHER et GREENWALD, publiés en 1928 et 1932.

En 1931, BAUMANN consacre un article à l'étiologie et la clinique de l'insuffisance surrénalienne aiguë chez l'enfant, par hémorragie et hypoplasie des glandes. Cet

auteur a pu poser cliniquement le diagnostic exact au cours de ses trois observations personnelles.

Les Anglais HENDERSON et PETTIGREW consacrent, en 1932, à l'occasion d'une observation de purpura mortel et hémorragie des surrénales chez une fille de 7 mois, un article à ce qu'ils appellent « un type d'hémorragie capsulaire dans lequel il n'existe pas de traumatisme obstétrical ou autre ». L'observation de ROSENBLUM, parue la même année, est suivie de celle de ROSENTHAL. Pour ce dernier auteur, qui rapporte l'observation d'une fille de 17 mois, l'hémorragie des surrénales est connue depuis longtemps, mais la difficulté du diagnostic *intra-vitam*, généralement remplacé par la trouvaille d'autopsie, explique la lenteur des progrès dans l'étude étiologique de l'affection, et l'absence de progrès dans sa thérapeutique. ROSENTHAL oriente ses recherches vers ce dernier point, et pense que la phase aiguë surmontée, c'est-à-dire la défaillance glandulaire aiguë, la guérison serait possible, l'hémorragie pouvant cesser comme elle a commencé, spontanément. Mais la plupart de ces hémorragies surrénaliennes évoluent vers une issue fatale.

MAGNUSSON, en 1934-1936, devait donner deux études détaillées « de l'insuffisance surrénalienne aiguë chez l'enfant » : apoplexie des surrénales, syndrome de Waterhouse ou de Waterhouse-Friderichsen, description désormais classique de l'apoplexie surrénalienne bilatérale aiguë avec hémorragies cutanées chez le tout jeune enfant. Son rappel historique est, en outre, extrêmement complet.

Cette même année 1934, débutent les travaux de BAMATTER, qui fixent les limites étiologiques du syndro-

me. Cet auteur, par des recherches bactériologiques précises, croit pouvoir attribuer les hémorragies surrénales et cutanées à une méningococcémie foudroyante qui, cliniquement et anatomo-pathologiquement, correspondrait au syndrome de Waterhouse-Friderichsen. Les arguments de BAMATTER en imposent d'autant plus que, fait assez rare, le diagnostic intra-vitam a pu être posé dans ses deux observations. Son étude pathogénique est aussi intéressante et complète que sa discussion étiologique. Nous aurons occasion de revenir sur son opinion.

Mentionnons encore, en 1935-1936, les travaux de VAN CREVELD, de l'Américain FOUCAR, de l'Italien MAGNI. AEGERTER nous donne, toujours en 1936, deux observations inédites concernant 2 garçons de 7 et 5 ans, qu'il ajoute aux 55 cas indubitables publiés avant lui. Cet auteur accorde au syndrome une étiologie infectieuse dont le méningocoque serait responsable à l'exclusion de tout autre agent pathogène. Cette opinion, de plus en plus généralement admise, est également celle de RUTISHAUSER et BARBEY qui, à l'occasion d'une observation concernant une femme de 46 ans, écrivent qu'une forme particulière de la septicémie à méningocoques est le syndrome de W. F. Ces auteurs n'écartent cependant pas l'hypothèse de réactions allergiques par hyperergie tissulaire.

A côté du travail de DE BRUIN, paru en 1937, citons enfin les contributions récentes de KAMBER ; de l'Américain SACKS (deux nouveaux cas), des Italiens BIDDAU et PIACENTINI, enfin en 1939 de KUNSTADTER et de LEVINSON.

Ainsi, ces dernières années, les observations semblent se multiplier autour d'un syndrome qui, mieux connu, ne manquerait pas de se révéler plus fréquent ;

actuellement encore son caractère d'exception et sa marche foudroyante expliquent que ce soit le plus souvent au cours d'autopsies que son diagnostic ait été posé. Cependant son étiologie commence à se faire jour, permettant d'entrevoir, avec une meilleure connaissance de sa pathogénie, l'intervention de mesures thérapeutiques efficaces. Mais il reste encore bien des points à préciser dans le domaine des analyses de laboratoire, tant du point de vue bactériologique qu'humoral.

III. — ETUDE CLINIQUE

La symptomatologie du syndrome de W. F. telle qu'il est possible de la définir à la lumière des diverses observations publiées, est si pathognomonique qu'on peut se demander pourquoi cette affection a longtemps pu échapper à toute identification précise.

Si les deux *sexes* sont également frappés, la question de *l'âge* paraît au contraire intervenir. La grande prédominance des observations de nourrissons a pu faire croire qu'il s'agissait d'une affection exclusivement infantile. En fait il n'en est rien, et dans une proportion que l'on peut estimer avec AEGERTER à 10 % environ (sur 57 cas, 6 adultes), le syndrome apparaît chez des sujets au-dessus de 18 ans. Les observations indiscutables de RUTISHAUSER et BARBEY (femme de 46 ans), de HERRICK, prouvent bien que le syndrome peut survenir également chez l'adulte.

Il n'en reste pas moins que 90 % des sujets atteints sont donc des enfants, parmi lesquels les nourrissons figurent pour une large majorité. Sur 42 cas, RUTISHAUSER et BARBEY relèvent 39 enfants de moins de 5 ans. Pour AEGERTER, dans 70 % des cas l'enfant a moins de 2 ans, dans 26 % des cas moins de 6 mois. Les chiffres avancés par FRIDERICHSEN sont assez analogues. Sur 28 cas, cet

auteur compte 18 malades de 2 à 12 mois, 6 de 12 à 24 mois, 3 de 2 à 3 ans, un seul de 14 ans.

Eclatant sans prodromes, chez un sujet jusqu'alors en parfait état de santé apparente, les symptômes débuts de façon suraiguë et l'évolution est extrêmement rapide. L'enfant se réveille brusquement la nuit ou le matin, dans un état d'agitation extrême, en criant. L'adulte est plutôt prostré. A côté de la céphalée, les premiers signes sont généralement d'ordre gastro-intestinal. vomissements ou plus souvent nausées, douleurs abdominales, accompagnées parfois de rigidité de la musculature abdominale, diarrhée, anorexie. La fièvre est d'abord modérée, la face congestionnée.

En quelques heures, le tableau s'aggrave ; le malade tombe rapidement dans un coma que l'entourage prend pour un sommeil normal.

Deux signes principaux sont à retenir : *les symptômes cutanés, l'hypoglycémie.*

La cyanose survient vers la 10°-20° heure de la maladie, bien qu'elle puisse également être le premier signe grave observé. Lèvres et ongles sont bleus, la peau livide. L'alternance de cyanose et de pâleur, sans être constante, paraît assez fréquente. C'est là un symptôme très caractéristique, malheureusement irrégulier, de l'apoplexie surrénalienne. Les téguments sont alors pâles par moments, d'aspect cyanotique prononcé dans les intervalles, puis apparaissent des taches purpuriques pouvant parfois s'effacer complètement. L'éruption constitue le symptôme le plus apparent, qui joue le plus grand rôle dans le diagnostic. Cet exanthème peut varier de caractère : on a noté des éruptions morbilliformes, de

grosses marbrures accentuées, des exanthèmes pétéchiaux, des épanchements sanguins cutanés à aspect purpurique et affectant plus particulièrement le visage, le tronc, les extrémités. L'éruption apparaît toujours brusquement, les éléments augmentent de dimension avec une rapidité étonnante jusqu'à atteindre les dimensions de la paume de la main, et confluer en placards. Toutes les surfaces sont atteintes aux points de pression, siège, dos, faces externes des membres supérieurs. L'éruption persiste 6 à 10 heures après la mort.

Ces symptômes cutanés sont absolument constants, et apparaissent tôt ou tard. Les rares cas où ils ont pu manquer sont d'évolution particulièrement foudroyante. On peut donc penser que l'éruption n'a pas eu le temps de se produire.

L'hypoglycémie paraît faire partie du tableau symptomatique de l'apoplexie surrénalienne aiguë, même si elle ne survient que tardivement, à partir d'un stade avancé. Dans 3 cas vérifiés anatomo-pathologiquement, MAGNUSSON a trouvé une hypoglycémie tombant de 39 à 18 mmg %. BAUMANN, immédiatement avant la mort, a trouvé le chiffre de 0 mmg 031 %, BAMATTER, dans un examen post-mortem, 12 mmg 8 %. Dans tous les cas où elle a été déterminée, la glycémie a donc été toujours très abaissée, cette chute paraissant bien participer au syndrome. Mais il est difficile d'établir si cette hypoglycémie se produit dès le début de la maladie, ou seulement au moment de la mort. BAMATTER, en 1935, avait trouvé une hyperglycémie s'élevant sept heures avant le décès à 153 mmg %, six heures avant à 132 mmg %. Mais on sait que chez les animaux surrénalectomisés, la chute

glycémique ne survient que 10 heures après l'intervention.

De l'ensemble des observations, il ressort que les valeurs glycémiques, peu avant la mort, sont de 50 à 60 % au-dessous de la normale. Ces chiffres d'hypoglycémie se retrouvent aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. MIDDLETON et DUANE ont observé une glycémie à 30 mmg % quelques minutes après la mort chez une fille de 18 ans, RUTISHAUSER 26 mmg % chez une femme de 46 ans.

Les constatations anatomiques faites dans certains cas au niveau du pancréas incitent à attribuer cette hypoglycémie à une rupture d'équilibre dans la corrélation cortex surrénal-pancréas. Les convulsions, assez fréquentes, ne paraissent pas en rapport avec les variations glycémiques.

Pour en terminer avec les variations sanguines, la leucocytose, à laquelle on pourrait s'attendre, n'a été signalée que dans 7 cas ; il faut d'ailleurs tenir compte du fait que ces examens sont rarement effectués, en raison de la difficulté d'obtenir du sang.

L'évolution de la maladie est toujours identique : le malade entre rapidement dans le coma, sa respiration est accélérée et superficielle, dyspnéique, parfois de type Cheyne--Stokes, toujours bruyante. A l'auscultation on perçoit des râles humides. Les bruits cardiaques sont faibles ; le pouls, d'abord en rapport avec la température, devient petit, rapide, irrégulier, bientôt imperceptible. La tension est abaissée, souvent impossible à mesurer.

Les symptômes d'atteinte méningée, céphalée, abolition des réflexes, grande faiblesse, ne sont pas rares.

Pourtant, lorsque des ponctions ont été faites, le L. C. R. est généralement normal. On a signalé des températures cutanées basses, avec hyperthermie buccale et rectale. En effet, la température, d'abord peu élevée, revêt bientôt le caractère infectieux, avec de grandes oscillations, passant de chiffres subnormaux jusqu'à 42° et au-delà. La mort survient dans un délai variant entre 6 et 24 heures après l'apparition des premiers symptômes.

En somme, ce qui caractérise cliniquement le syndrome de W. F., c'est l'apparition brusque, sans signes avant-coureurs, d'un état rapidement dramatique, s'accompagnant d'hémorragies cutanées et d'une hypoglycémie accusée. L'évolution est d'une rapidité extrême, et la mort survient en quelques heures, généralement avant que le diagnostic ait pu être posé et que des mesures thérapeutiques agissantes aient pu intervenir. C'est pourquoi le terme de « foudroyant » proposé par certains auteurs semble parfaitement justifié.

IV. — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les lésions présentes au niveau des divers organes chez des sujets ayant succombé au syndrome de W. P. ont été bien étudiées au cours de nombreuses autopsies.

Le signe le plus constant est l'hémorragie massive surrénalienne, généralement bilatérale. Lorsqu'exceptionnellement elle est unilatérale, elle siège toujours à droite. Dans certains cas, on observe une rupture de la capsule pouvant déterminer une péritonite hémorragique. Les surrénales sont toujours hypertrophiées, leur couleur correspondant à un degré plus ou moins intense de nécrose. Les capsules sont remplacées par de véritables kystes hémorragiques. Il n'existe plus aucun vestige de tissu glandulaire normal. Microscopiquement, on constate en effet que par places le tissu médullaire est complètement détruit ; ailleurs il est remplacé par une masse de sang extravasé. Dans la région péri capsulaire, persiste une mince bordure de tissu cortical. Mais plus ces cellules sont voisines de la couche fasciculaire, plus elles sont lâches, séparées les unes des autres, et comprimées par du sang issu du tissu médullaire. On peut même parfois observer une oblitération complète des trois couches glandulaires.

En dehors de ces lésions surrénaliennes, on a pu trouver des hémorragies des séreuses du péritoine, de la

plèvre, du péricarde. Certains auteurs ont signalé l'injection des vaisseaux superficiels cérébraux, des foyers de congestion pulmonaire, des hémorragies au niveau de l'endocarde, des plèvres, de la capsule de Glisson. Les ganglions lymphatiques peuvent être hypertrophiés, ou encore on trouve des plaques de Peyer. Parfois il existe un gros thymus, signant l'association fréquente d'un état thymolymphatique avec insuffisance du système chromaffine (RABINOWITZ). Des hémorragies des muqueuses gastro-intestinales semblent en relation avec les troubles habituels : douleurs abdominales, diarrhée.

RUTISHAUSER et BARBEY ont trouvé des lésions histologiques cérébrales analogues à celles rencontrées en cas d'hypoglycémie par hyperinsulinisme thérapeutique ou autre : disparition des corpuscules de Nissl au niveau des grosses cellules ganglionnaires, et amibiose de la glie cérébrale. Mais on peut se demander si ces modifications sont antérieures ou non au décès.

Le pancréas peut être le siège de grosses modifications, telles qu'hyperémie élective des îlots de Langerhans, qu'on peut expliquer par un hyperinsulinisme absolu consécutif à la suppression de la fonction surrénalienne. Le phénomène d'antagonisme pancréatico-surrénalien, ou plus spécialement cortico-insulaire, explique à la fois l'hypoglycémie et les lésions pancréatiques.

RUTISHAUSER et BARBEY signalent la présence de lésions rénales et d'hépatite aiguë que ces auteurs rendent partiellement responsables d'un abaissement des lipides sanguins.

Microscopiquement, les lésions vasculaires paraissent des plus intéressantes. RUTISHAUSER en constate au ni-

veau des surrénales et du foie. Ces lésions se caractérisent par une nécrose des noyaux endothéliaux, une tuméfaction oedémateuse des parois capillaires et des fibres conjonctives. Par place, on trouve des hémorragies « per diabrosin », quelques thromboses des veines hépatiques centrales et des petites veines surrénaliennes. A noter, en outre, des foyers de myosite aiguë au niveau de la langue, de la musculature du pharynx, du myocarde, du diaphragme, de la musculature striée (grand droit par exemple). RUTISHAUSER distingue deux phases dans l'évolution de cette myosite : d'abord, un oedème inflammatoire du stroma, ensuite une infiltration leucocytaire accompagnée de la fonte du tissu musculaire. Il s'agirait alors d'une réaction analogue aux réactions allergiques décrites par ROESSLE, en particulier à l'hyperergie tissulaire.

Les lésions cutanées, étudiées microscopiquement, montrent qu'il ne s'agit pas de purpura provoqué par des hémorragies à proprement parler, mais par des phénomènes de capillarite et de folliculite, prédominant autour des glandes sudoripares.

Au niveau des poumons également, les constatations histologiques de RUTISHAUSER sont intéressantes ; elles concernent des nodules de cellules géantes qui renferment des corpuscules étrangers en forme de buissons ou d'étoiles, colorés par l'élastine. Il s'agit sans doute des fibres élastiques qui font défaut aux endroits où siègent les cellules géantes. Dans l'ensemble, le poumon est riche en tissu élastique. En opposition avec ce qui se passe dans le « status hypoelasticus » de ASKANAZY, on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une digestion intracellulaire

de fibres élastiques, correspondant alors à un « status hyperelasticus » en relation avec le syndrome de W. F. (RUTISHAUSER).

En résumé, les lésions anatomopathologiques qui caractérisent le syndrome de W. F. consistent essentiellement en des hémorragies surrénaliennes, cérébrales, viscérales et cutanées, accompagnées fréquemment d'un état thymolymphatique, hypertrophie des ganglions, persistance d'un gros thymus. Nous verrons quelle valeur pathogénique il convient d'attribuer à ces constatations.

V. — ETUDE ETIO-PATHOGENIQUE

Les lésions constatées, les signes cliniques de la maladie, correspondent, dans le syndrome de W. F., à une suppression de la fonction surrénalienne. On peut donc dire que la pathogénie de cette affection est aujourd'hui bien établie, et le mécanisme et l'évolution apparaissent clairement comme la conséquence de l'insuffisance surrénalienne aiguë.

Il n'en va pas de même quant à l'étiologie du syndrome, qui a donné lieu à des théories parfois contradictoires, mais qui actuellement paraissent toutes se rallier à l'hypothèse d'une cause infectieuse.

L'insuffisance surrénalienne étant cliniquement et anatomiquement démontrée, nous chercherons à en exposer les effets.

En face d'une suppression de la fonction des surrénales, le phénomène d'antagonisme pancréatico-surrénalien ou plus spécialement cortico-insulaire explique de façon satisfaisante l'hypoglycémie constamment observée, et attribuée généralement à un hyperinsulinisme. Succédant à une inondation hormonale cortico-surrénalienne passagère, justifiant l'hyperglycémie constatée dans certains cas, il se produit un hyperinsulinisme con-

sidéré par de nombreux auteurs comme relatif, mais que des lésions telles que l'hyperémie élective des îlots de Langerhans, constatée assez souvent, permet d'accepter comme absolu.

De même l'abaissement du taux des lipides sanguins peut être rapporté à l'influence complexe de l'hyperinsulinisme consécutif à la destruction des surrénales. Les lésions rénales et hépatiques peuvent être attribuées à cette même cause.

La chute fonctionnelle des surrénales explique également l'hypotension, la faiblesse, la flaccidité musculaire ; l'élévation du nitrogène non protéinique, la diminution de volume du sang circulant entraînant des phénomènes de choc. Mais aucune preuve ne permet aujourd'hui d'affirmer que la mort est due plutôt à une chute de la fonction des surrénales qu'à la toxicité d'une invasion microbienne dans la circulation sanguine. C'est pourquoi il serait de première importance de connaître le comportement du métabolisme sodique dans cette maladie : s'il y a un abaissement considérable du sodium sanguin, c'est que, selon toute probabilité, la mort est due, au moins en partie, au collapsus consécutif à la destruction des surrénales.

Il paraît également plausible de considérer le purpura comme secondaire à l'insuffisance surrénalienne. Selon divers auteurs, en effet, l'éruption observée ne serait due ni à l'infection, ni à un état de diathèse hémorragique fonctionnelle primitive des surrénales. Si, en effet, le purpura était considéré comme une hémorragie cutanée consécutive à une infection générale ou à une diathèse hémorragique, on devrait trouver des éléments

au niveau des séreuses et des muqueuses, qui constituent leur siège de prédilection. Or, cette localisation est rarement observée à l'autopsie.

Un argument clinique d'importance semble démontrer que le purpura est d'origine surrénalienne : c'est son apparition tardive, alors que la cyanose et le collapsus s'observent au début de la maladie. Or on sait que l'adrénaline est nécessaire pour maintenir le tonus vasculaire périphérique. Si la sécrétion diminue ou est supprimée, il se produit une atonie vasculaire périphérique. L'absence de purpura dans certaines observations d'insuffisance surrénalienne aiguë s'expliquerait alors par la rapidité de l'évolution.

Certains auteurs ont cherché à comparer l'éruption purpurique de l'insuffisance surrénalienne aiguë avec la pigmentation qui survient dans l'insuffisance surrénalienne chronique.

Ainsi, les signes cardinaux qui constituent le syndrome de W. F. paraissent bien s'expliquer par l'insuffisance surrénalienne primitive. Mais alors se pose la question : quelle est *la cause* de cette destruction massive et rapide des surrénales ?

Le tableau clinique, le début brusque, la fièvre, l'évolution foudroyante, avaient depuis longtemps fait invoquer une infection causale. Ce point paraît aujourd'hui bien acquis. La série des lésions, des signes et des symptômes qui caractérisent le syndrome de W. F. est provoquée par une invasion microbienne du torrent sanguin. Mais jusqu'en 1916, la nature bactériologique de la maladie n'avait pu être établie. La multiplicité des germes infectieux trouvés incitait à faire croire ou bien que cette

succession de symptômes pouvait être amenée par des micro-organismes différents, ou bien que les analyses comportaient des erreurs.

FRIDERICHSEN, sans préciser la *nature* de l'infection, la considère cependant comme constante. Cet auteur s'attache surtout à démontrer la localisation surrénalienne des germes pathogènes. Les constatations expérimentales montrent la susceptibilité des surrénales vis-à-vis de divers germes infectieux. ROUX et YERSIN, par l'inoculation de bacilles diphtériques au cobaye, amènent de façon presque constante de la dilatation et de la congestion des vaisseaux de ces glandes. De même LANGLOIS a provoqué des hémorragies médullaires et de la dilatation vasculaire à ce niveau chez le cobaye infecté par le bacille pyocyanus. ROGER a constaté une hémorragie diffuse de toute la glande après inoculation de bacille de Friedlander, OPPENHEIM, LOEPER, par infection de bacille diphtérique, tétanique, pneumococcique. Cliniquement, on a également pu constater des hémorragies des surrénales dans certains cas de rougeole, de scarlatine, de diphtérie.

Quant à la prédisposition des surrénales à la fixation d'une infection générale, elle a été parfois considérée comme due à une moindre résistance pathologique des vaisseaux dont la disposition anatomique paraît, dans la zone corticale interne, favoriser l'hémorragie. Cette zone, bien qu'appartenant au cortex, s'en différencie par sa structure réticulée de couches glomérulaires et de couches fasciculaires. La minceur des parois vasculaires, l'absence de structures de soutien autour de la substance glandulaire, faciliteraient l'hémorragie.

La cause de cette hémorragie locale a, à son tour,

suscité des hypothèses. Pour certains auteurs, au moment où elle est atteinte par la substance toxique, la glande tenterait par une congestion active de former des substances antitoxiques. Plus vraisemblable est la théorie selon laquelle les nerfs sécrétoires seraient paralysés par l'action des substances toxiques sur le parenchyme surrénal, démontré par l'expérience comme particulièrement vulnérable. L'arrêt de la sécrétion adrénalinique affecte en premier lieu les capillaires avoisinant la glande elle-même, et qui, dans les conditions normales, connaissent une haute concentration de la substance vasotonique de la sécrétion surrénalienne. D'où vasodilatation brusque amenant l'hémorragie diffuse. Cette explication demande à être vérifiée cliniquement.

Etant admise la nature infectieuse du syndrome, ce n'est qu'à partir de 1916, avec les travaux de MAC CAGAN et COOKE, MAC LEAN et CAFFEY, BAMATTER, que la littérature s'accorde à incriminer uniquement le microcoque méningitique, bien que reconnaissant que certains des signes qui composent la symptomatologie du syndrome de W. F. puissent être provoqués par d'autres germes infectieux. La nature bactériologique exacte de chaque cas devrait être déterminée par des examens précis et méthodiques ; lorsque le méningocoque aura été démontré seul responsable, le syndrome de W. F. méritera alors bien l'appellation de « méningococcémie foudroyante ».

Les arguments invoqués en faveur de la nature méningococcique de l'affection sont d'ordres divers :

Les uns sont théoriques : la localisation d'élection de ce germe est le cerveau et les surfaces méningées. Or,

on se rappellera que le système nerveux central, la zone médullaire des surrénales et la peau appartiennent à une même couche embryonnaire.

Les autres sont positifs, et constitués par les résultats de laboratoire. AEGERTER a pu dans plusieurs cas mettre en évidence dans ses cultures sanguines le micrococcus méningitidis. MAC LEAN et CAFFEY ont de leur côté insisté sur l'importance de l'organisme trouvé dans le sang. Chez des malades atteints de méningite à méningocoque avec purpura, ils ont trouvé des micro-organismes gram-négatifs intracellulaires dans 83 % des cas. NETTER, SALANIER et WOLFROM, en prélevant du sang dans les lésions hémorragiques cutanées, ont cru pouvoir admettre que l'hémorragie est due à la présence de méningocoques localisés autour des vaisseaux.

BAMATTER a rapporté deux cas de méningococcie foudroyante qui, cliniquement et anatomo-pathologiquement, correspondaient au syndrome de W. F. L'examen bactériologique a établi dans les deux cas l'infection méningococcique. Cet auteur est si catégorique que, pour lui, les observations dans lesquelles le méningocoque n'a pu être mis en évidence, soit que les examens de laboratoire n'aient donné *aucun* germe infectieux, soit que ce germe ait été autre que le méningocoque, n'hésite pas à considérer ces cas comme ne concernant pas le syndrome de W. F. Cependant, BAMATTER explique les cultures sanguines négatives au cours d'infections méningococciques non douteuses par une forte défense de l'organisme, avec phagocytose intense détruisant immédiatement les bactéries, ou encore par la mobilisation d'anticorps diminuant la vitalité de germes dont la culture devient

ainsi irréalisable. Il pense enfin que dans certains cas les micro-organismes peuvent être très virulents, mais peu nombreux.

Tout en admettant la nature infectieuse du syndrome de W. F., certains auteurs avancent la possibilité de facteurs constitutionnels prédisposants, ou encore une prédisposition organique. C'est ainsi que le status thymolymphatique est souvent lié à une hypoplasie du système chromaffine. La substance chromaffine de la médullaire surrénalienne serait alors un terrain favorable au développement du méningocoque.

En l'état actuel de nos connaissances, il paraît donc justifié de considérer le syndrome de W. F. comme l'atteinte surrénalienne primitive par une infection microbienne, vraisemblablement méningococcique.

VI. — DIAGNOSTIC, PRONOSTIC, TRAITEMENT.

Diagnostic. — Le diagnostic intra-vitam du syndrome de W. F. est difficile, mais peut être posé. Connaissant les grandes lignes du tableau clinique de l'affection, son début brusque, sans prodrome, la chute de la tension, l'asthénie, le purpura grave généralisé, le clinicien pensera à la possibilité d'une infection méningococcique, et retiendra les signes d'insuffisance surrénalienne. Mais l'évolution foudroyante ne permet le plus souvent qu'un diagnostic nécropsique, en face des hémorragies surrénaliennes.

Le diagnostic différentiel avec d'autres affections sera relativement plus aisé. On saura distinguer le syndrome de W. F. des hémorragies surrénaliennes traumatiques ou obstétricales, de celles qui surviennent au cours d'une diphtérie toxique, d'une scarlatine ; enfin des purpuras de diverses étiologies.

Pronostic. — Il est admis que l'évolution est toujours mortelle. Cependant, si aucun cas de guérison n'a, en effet, jamais été signalé, il est permis de remarquer que la grande majorité des observations comportent un diagnostic nécropsique. N'est-il pas alors plausible de penser que seuls les cas mortels ont été identifiés, et que, lors-

que l'évolution a été favorable, le syndrome de W. F. n'a pas été diagnostiqué ?

La gravité du pronostic contraste avec le peu d'extension des lésions qui peuvent parfois n'être qu'unilatérales. Or, dans certaines autopsies de sujets ayant succombé à une autre affection, on a pu constater des hémorragies surrénaliennes étendues, n'ayant provoqué aucun trouble pendant la vie.

Pour ROSENTHAL, si la phase aiguë, correspondant à la défaillance glandulaire aiguë, peut être surmontée, la guérison est possible, l'hémorragie cessant comme elle a commencé, spontanément.

Actuellement, on doit s'en tenir à une léthalité de 100 %, avec une évolution allant de 12 heures, si les lésions sont bilatérales, à 24 heures, si elles sont unilatérales.

Traitement. — Devant la gravité du pronostic, le traitement reste tout théorique. Cependant il semble que, faute d'avoir identifié à temps le syndrome, tout essai thérapeutique soit demeuré jusqu'à ce jour inefficace. Tenté précocement, le traitement pourra peut être aider le malade à surmonter la phase aiguë. Sachant qu'il s'agit avant tout d'une insuffisance surrénalienne aiguë et d'une méningococcémie, on cherchera d'une part à combattre l'insuffisance surrénalienne par l'adrénaline, les extraits corticaux actifs ; d'autre part on luttera contre l'envahissement microbien à l'aide du sérum antiméningococcique intra-veineux à forte dose.

Le traitement de soutien consistera en glucose intra-veineux, en transfusions sanguines. Enfin, on combattra la perte rapide de sodium, consécutive à la déshy-

dratation — (conséquence de la destruction des surrénales) — par des injections intra-veineuses de chlorure de sodium.

Ce traitement n'a jamais pu être appliqué rationnellement et précocement, faute d'un diagnostic précis. Il serait intéressant d'en connaître les effets.

VII. — CONCLUSIONS

I! — Le syndrome de W. F. est d'une observation exceptionnelle. Mais la difficulté de son diagnostic *intra-vitam* permet de penser que cette rareté est peut-être plus apparente que réelle.

II. — Cliniquement, l'affection débute brusquement, sans prodrome et se caractérise par de l'hypoglycémie, de l'hypotension, une éruption purpurique, du coma.

III. — Anatomo-pathologiquement, il s'agit d'hémorragies surrénaliennes, uni ou bilatérales, supprimant la fonction sécrétrice de la glande.

IV. — Cette insuffisance surrénalienne aiguë est aujourd'hui attribuée à un envahissement microbien, vraisemblablement méningococcique.

V. — L'évolution est rapide, et la mort survient dans un délai de 12 à 24 heures. Mais dans les cas observés jusqu'alors, la difficulté du diagnostic n'a pas permis l'application précoce d'une thérapeutique causale, extraits corticaux, adrénaline, sérum antiméningococcique, et d'un traitement de soutien, glucose intra-veineux, transfusions sanguines, seuls susceptibles d'aider le malade à surmonter la période de défaillance surrénalienne aiguë.

Vu : Le Doyen,

BAUDOUIN

Vu : Le Président de Thèse,

TANON

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

M. CARCOPINO

*Directeur de l'Ecole Normale Supérieure d' Paris
Chargé des fonctions de recteur de l'Académie de Paris*

BIBLIOGRAPHIE

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

Aegerter E. E. — Waterhouse-Friderichsen syndrome ; review of literature and report of two cases.

J. A. M. A. CVI : 1715-1719 1936.

Bamatter F. - Fulminante Meningokokkensepsis. Zur Aetiologie des Syndroms von Waterhouse-Friderichsen.

Jahr. Kinderh. CXLII : 129-162 1934.

— Das Syndrom von Waterhouse-Friderichsen (Akute Nebennieren-Apoplexie mit Hautpurpura).

Arch. f. Kinderh. CVI : 176-188 1935.

— Weiterer Beitrag zur Aetiologie und Blutchemie des Waterhouse-Friderichsen'schen Syndroms (Akute Nebennieren-Apoplexie mit Hautblutungen).

Schweiz. Med. Woch. LXV : 236-238 1935.

Baumann T. — Zur Aetiologie und Klinik der akuten Nebennierenblutungen und Hypoplasie.

Ztschr. f. Kinderh. LI : 276-293 1931.

Biddau I. — La sindrome di Waterhouse e Friderichsen (Studio clinico ed anatomo-istologico).

Pediatrics XLVI : 598-620 1938.

M. de Bruin. — Apoplexie des surrénales (syndrome de Waterhouse-Friderichsen).

Maandsch. Kindergeneesk. VI : 343-354 1937.

Claverie E.-F. — La mort subite par apoplexie surrénale.
Thèse de Bordeaux 1919.

Van Creveld S. — Suprarenal apoplexy.
Maandsch. v. Kindergeneesk. V : 102-111 1935.

Fontanel. — Purpura fulminans ; méningococcémie ; lésions hémorragiques des capsules surrénales.
Lyon Méd. CXXXIV : 200-204 1924.

Foucar F. H. — Acute fulminating meningococcus infection with bilateral capillary hemorrhage of adrenals as most striking gross pathologic lesion; case report.
Ann. Int. Med. IX : 1736-1746 1936.

Friderichsen C. — Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern.
Jahrb. Kinderh. LXXXVII : 109-125 1918.

Goldzieher M. A. et Greenwald H. M. — Hemorrhage of suprarenals in new-born infant ; diagnosis and therapy.
Am. J. Dis. Child. XXXVI : 324-332 1928.

Goldzieher M. A. et Gordon M. B. — Syndrome of adrenal hemorrhage in new born.
Endocrinology XVI : 165-181 1932.

Henderson J. A. et Pettigrew F. — Sudden death from hemorrhage into suprarenal capsules in child.
Brit. Med. J. I : 14 1932.

Kamber A. — Beitrag zum Syndrom von Waterhouse-Friderichsen.
Monatschr. Kinderh. LXXI : 351-373 1937.

Kunstadter R. H. — Waterhouse-Friderichsen Syndrome.
Arch. Pediat. XXXVII : 784-803 1939.

Levinson S. A. — Waterhouse-Friderichsen syndrome; report of case with autopsy findings.
J. Ped. XIV : 506-516 1939.

Little E. G. — Cases of purpura, ending fatally associated with hemorrhage into the suprarenal capsules.

Brit. J. Dermatol. XIII : 445-467 1901.

Magni L. — Sindrome surrenale acuta del tipo della porpora infettiva in una bambina di tre anni e mezzo.

Lattante VII : 159-164 1936.

Magnusson J. H. — Contribution to knowledge of acute suprarenal insufficiency in children (suprarenal apoplexy. Waterhouse syndrome. Waterhouse-Friderichsen syndrome).

Acta paediatr. XV : 396-420 1934.

— Contribution à la connaissance de l'insuffisance surrenale aiguë chez les enfants. Un cas d'apoplexie surrenale aiguë, avec symptômes cutanés, chez un enfant de deux mois.

Rev. franç. Péd. XII : 439-450 1936.

Mattei R. — Ueber die Häufigkeit und Ursache der einfachen Kongestion und Hämorrhagie der Nebennieren.

Schmidts Jahrb. CXXIX 1868.

Muhl G. — Case of suprarenal apoplexie.

Acta Paediatr. XVII : 311-313 1934.

Piacentini G. — Sindrome di Waterhouse-Friderichsen.

Policlinico (sez prat) XLV : 1903-1907 1938.

Rabinowitz M. A. — Adrenal hemorrhage in infancy.

Am. J. Med. Sc. CLXVI : 513, 1923.

Rosenblum J. — Suprarenal hemorrhage in new-born infant.

Rosenthal D. B. — Case of acute suprarenal hemorrhage.

Brit. Med. J. II : 645-646, 1933.

Rutishauser E. et Barbey H. — Surrénalite hémorragique aiguë. Syndrome de Waterhouse-Friderichsen.

Ann. d'anat. path. XIII : 143-177, 1936 et Presse Méd. XLIV : 710-712, 1936.

Sacks M. S. — Fulminating septicemia associated with purpura and bilateral adrenal hemorrhage (Waterhouse-Friderichsen syndrome) report of two cases with review of literature.

Ann. Int. Med. X 1105-1114, 1937.

Waterhouse R. — A case of suprarenal apoplexy.

Lancet I : 576, 1911.